doi 10.3969/j.issn.1673-4254.2016.12.17

J South Med Univ, 2016, 36(12): 1689-1693

临床研究

儿童重型β-地中海贫血移植治疗后早期合并败血症的临床分析

徐艳军,李春富,何岳林,冯晓勤,裴夫瑜,吴学东

南方医科大学南方医院儿科,广东 广州 510515

摘要:目的 探讨干细胞移植治疗儿童重型β-地中海贫血早期合并败血症的临床特点。**方法** 收集2011年1月~2016年6月在南方医院儿科移植中心行干细胞移植早期合并败血症的重型β-地中海贫血患儿的病历资料,对早期感染发生的影响因素、感染部位、病原菌分布特点以及耐药情况等进行回顾性分析。**结果** 416例重型β-地中海贫血行异基因造血干细胞移植治疗的患儿,321例早期发生感染,感染率77.16%,其中55例患儿血培养阳性,阳性率17.13%。55例败血症患儿感染途径以口腔黏膜(65.5%)最为常见,其次为胃肠道、肺部、皮肤等。致病菌种主要以革兰阴性杆菌为主,前3位分别为大肠埃希菌(27.3%)、肺炎克雷伯杆菌(21.8%)、铜绿假单胞菌(9.1%)。真菌败血症1例,为热带念珠菌。致病菌中产ESBL(超广谱β-内酰胺酶)6例,MRSA(耐甲氧西林金黄色葡萄球菌)2例,多重耐药菌(MDR)2例。**结论** 干细胞移植治疗儿童重型β-地中海贫血早期合并败血症病原菌以革兰阴性杆菌多见,平均耐药率高,口腔黏膜为最常见的感染部位,合理应用抗菌药物、经验性应用抗真菌药物以及加强对口腔、肺部、肛门等易感染部位的护理,是防治造血干细胞移植治疗儿童重型-β地中海贫血早期感染的重要措施。

关键词:干细胞移植;重型-β地中海贫血;儿童;医院感染;败血症

Nosocomial septicemia in the early stage after stem cell transplantation in children with major β-thalassemia

XU Yanjun, LI Chunfu, HE Yuelin, FENG Xiaoqin, PEI Fuyu, WU Xuedong

Department of Pediatrics, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China

Abstract: Objective To explore the clinical characteristics of nosocomial septicemia in the early stage after hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in children with major β-thalassemia. **Methods** The clinical data were retrospectively analyzed of 55 consecutive children with major β-thalassemia who developed septicemia early after HSCT between January, 2011 and June, 2016. **Results** Among the total of 416 consecutive children with major β-thalassemia undergoing allogeneic HSCT, the incidence of nosocomial infection early after transplantation was 77.16% (321/416), and 55 (17.13%) children showed positive findings in blood culture test. The infections occurred most commonly in the oral cavity (65.5%), followed by the respiratory tract, intestinal tract and skin. Gram-negative bacteria, including *Escherichia coli* (27.3%), *Klebsiella pneumoniae* (21.8%) and *Pseudomonas aeruginosa* (9.1%), were the most common causes of infections. Fungal (*Candida tropicalis*) infection caused septicemia in 1 case. Of all the pathogens, extended-spectrum β-lactamase (ESBL)-producing bacteria were found in 6 cases, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in 2 cases, and multidrug-resistant (MDR) bacteria in 2 cases. **Conclusion** Gram-negative bacteria are the major pathogens causing septicemia in children early after HSCT for major β-thalassemia, and the bacteria show a high level of drug resistance. Adequate preventive use of antibiotics and care of the oral cavity, the respiratory tract, and the perianal region following the transplantation are important measures to control nosoconial infection in these children.

Key words: hematopoietic stem cell transplantation; major β-thalassemia; children; nosocomial infection; sepsis

地中海贫血是由于基因突变导致血红蛋白的珠蛋白肽链生成障碍的一种遗传性疾病,而造血干细胞移植(HSCT)是目前根治地中海贫血的唯一方法[1-2]。1982年Thoms等[3]第1次报道成功的为地中海贫血患儿行骨髓移植,造血干细胞移植治疗地中海贫血由此开展起来。近年来我院造血干细胞移植治疗地中海贫血取得了令人瞩目的成绩,3年无病生存率约为90.4%[4]。但移植后感染导致的死亡仍然是移植相关死亡的主要原因,特别是造血干细胞移植早期造血功能尚未恢复,中性粒细胞缺乏,同时大量免疫抑制剂以及广谱抗生素的应用、导管的留置等因素,使感染的机会明显增加,特别是重症感染、败血症,是导致患儿死亡的常见原因[5]。移植后早期感染一般是指发生在移植后30 d内的感染,文献报道此期感染率可达86.1%[6]。既往报道的移植后败血症的发病率为12%~34%,植入前发病率明显高于植入后[7-8],危险因素包括人类白细胞抗原不合[9],粒细胞缺乏时间较长[10],急性移植物抗宿主病(GVHD)的程度[11]以及后期潜在的疾病等等。然而,并非所有的研究是一致的。通过分析移植早期败血症患儿感染部位、感染菌

收稿日期:2016-09-21

基金项目:广东省科技计划项目(2014A020212536);南方医院院长基金(2014B012)

作者简介:徐艳军,硕士研究生,E-mail: 453351315@qq.com

通信作者:吴学东,博士,硕士生导师,E-mail: xuedongwu@163.com

种分布以及耐药情况等,可为临床提供抗感染治疗及护理的依据,以减少败血症相关死亡率。目前,尚未见大宗的地中海贫血移植后早期合并败血症的分析报告。本研究总结了我院儿童造血干细胞移植中心2011年1月~2016年6月行HSCT的重型β-地中海贫血患儿移植早期合并败血症的情况,现报道如下。

1 资料和方法

1.1 研究对象

纳入标准:根据患儿基因型明确诊断为重型β-地中海贫血;在本中心行造血干细胞移植,移植早期合并败血症即移植后30 d内血培养阳性。2011年1月~2016年6月共416例重型β-地中海贫血患儿在本中心行造血干细胞移植,移植早期血培养阳性的患儿为55例,纳入研究。55例患儿基本资料,男:女=34:22,年龄2~14岁,中位年龄5岁。供者来源:血缘相关31例,其中同胞供者24例,母亲供者2例,父亲供者4例,姑姑供者1例,非血缘相关供者24例。移植类型:骨髓造血干细胞+外周血造血干细胞移植2例,外周血造血干细胞移植38例,同胞外周干+脐血移植10例,无关外周干+脐血移植1例,同胞脐血移植1例,亲缘外周血干细胞移植+无关脐血3例。

1.2 预处理方案

所有患儿均采用清髓性方案,主要为环磷酰胺、白消安、氟达拉滨、噻替哌,加或不加抗人T淋巴细胞兔免疫球蛋白或兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白。

1.3 移植物抗宿主病(GVHD)的防治

以霉酚酸酯+环孢素方案为主,非血缘相关供者移植加短疗程的甲氨蝶呤。

1.4 感染的防治原则

患儿经全身药浴后入洁净的100级的空气层流病房接受全环境保护,进无菌饮食。每日体表消毒,深静脉插管护理,室内紫外线消毒、洗必泰擦洗地面、物品,工作人员按无菌操作要求接触患者。移植前10~14 d予更昔洛韦预防性抗巨细胞病毒治疗7 d;锁骨下静脉插管术后常规给予抗菌药物预防性治疗3 d;预处理前1周口服不吸收抗菌药物3 d预防肠道感染。移植术后2~5 d,常规与伊曲康唑预防性抗真菌治疗,粒细胞数连续3 d均大于0.5×10^9/L时停用。治疗原则:出现感染时,均使用广谱抗生素单药或联合,包括泰能、美平、万古霉素、利奈唑胺、左氧氟沙星等。血培养阳性者根据您药物敏感调整抗菌药物,并定期复查转阴。72~96 h症状改善不佳者,经验性使用抗真菌药物。

1.5 诊断标准

移植后感染的诊断标准[12]为腋温>38 ℃或连续2次(间隔2 h)>37.5 ℃,除外输血、药物及患者状况的影响,均认为有感染。

败血症的诊断标准:体温>38.5 ℃,静脉应用抗菌药物前进行双侧血培养及药敏试验,并根据体温、心率、呼吸、血压变化等临床表现,以及双侧血培养结果,诊断败血症[13]。

1.6 药敏试验

使用最小抑菌浓度法(MIC法)和SIEMENS WA40SI微生物分析仪检测,严格按照美国临床实验室标准化协会标准即CLSI规则及标准进行药敏试验和结果判定。

1.7 统计学分析

采用SPSS20.0统计软件分析,资料分析采用t检验、χ^2检验,$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 移植早期败血症的发生率

2011年1月~2016年6月共416例重型β地中海贫血患儿在本科移植中心行HSCT,移植早期合并感染为321例,感染率77.16%,感染部位以口腔黏膜为首,占56.70%,其次为肺部(28.35%)、胃肠道(22.43%)、皮肤(6.85%)等。早期感染的患儿中男:女=193:128,55例患儿血培养阳性,阳性率17.13%。其中男34例,阳性率17.62%,女21例,阳性率16.41%,差异无显著性(χ^2=0.063,P>0.05)。

2.2 败血症感染发生的部位

败血症患儿原发感染部位以口腔黏膜炎比例最高,为34例次,占65.5%,其次为肠道(34.6%)、肺部(21.8%)、肛周(14.6%)、皮肤(9.1%)等。其中20例患儿合并两个部位感染,多为口腔黏膜炎合并腹泻、肛周疼痛等;10例患儿合并3个及以上部位感染,多为口腔黏膜炎合并腹泻以及皮肤软组织感染等(表1)。

表1 败血症感染部位的分布以及比例

Tab.1 Distribution of the infection site and the constituent ratios (%)

Site of infection	n	Constituent ratio (%)
Oral	36	65.5
Respiratory	12	21.8
Intestinal	19	34.6
Perianal	8	14.6
Urethral	3	5.5
Skin	5	9.1
Intracranial	1	1.8
Unknown region	6	10.9
Total	90	163.8

2.3 致病菌株特点

55例致病菌株中，革兰阴性菌占主要地位(67.3%)，共37例次，其中以大肠埃希菌(27.3%)、肺炎克雷伯杆菌(21.8%)、铜绿假单胞菌(9.1%)为主。产ESBL的病原菌共6例(10.9%)，其中大肠埃希菌4例、肺炎克雷伯杆菌2例。革兰氏阳性菌17例次，占30.9%，其中以金黄色葡萄球菌(10.9%)、表皮葡萄球菌(9.1%)、肺炎链球菌(3.6%)、草绿色链球菌(3.6%)为主(表2)。

表2 血培养阳性菌株的种类、例数及所占比例

Tab.2 Species of positive blood culture isolates and their proportions in the 55 children with sepsis (%)

Strain species	*n*	The proportion (%)
Gram-negative bacteria		
Klebsiella pneumoniae	15	27.3
Pseudomonas	12	21.8
Aeruginosa	5	9.1
Onion Burkholderia	1	1.8
Verona Aeromonas	1	1.8
Aeromonas bacteria	1	1.8
Aerogenes	1	1.8
Rhizobium radiobacter	1	1.8
Gram-positive bacteria		
Staphylococcus aureus	6	10.9
Staphylococcusepidermidis	5	9.1
Viridans	2	3.6
Streptococcus pneumoniae	2	3.6
Bacillus cereus	1	1.8
Hemolysis Arcanobacterium	1	1.8
Fungus		
Candida tropicalis	1	1.8
Total	55	≈100

2.4 药敏结果

55例致病菌株中，产ESBL(超广谱β-内酰胺酶)6例，MRSA(耐甲氧西林金黄色葡萄球菌)2例，多重耐药菌(MDR)2例。其中大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌平均耐药率>45%，但对美罗培南、亚胺培南等碳青霉烯类药物均敏感。大肠埃希菌对18种抗生素耐药率均>45%，铜绿假单胞菌对绝大多数抗生素均有不同的耐药，其中对头孢曲松耐药率52%、头替卡西林/克拉维酸43%、环丙沙40%；革兰氏阳性菌如金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌、肺炎链球菌、草绿色链球菌均对万古霉素、替考拉宁、利奈唑胺敏感，对其他常见药物耐药率相对较高。多重耐药菌(MRS)2例，对氨基糖苷类、β-内酰胺酶类、头孢菌素类均耐药。

2.5 外周血中性粒细胞计数与感染之间的关系

55例患儿移植早期发生感染时均为严重粒细胞缺乏状态，但感染控制时整体外周血白细胞计数明显高于感染前，差异有显著统计学意义(t=3.616，P=0.00)；不同移植方式：单纯外周血造血干细胞移植和外周血造血干细胞联合脐血造血干细胞移植之间，感染出现的时间和持续时间差异无显著性(P>0.05，表3)。

2.6 GVHD的发生

经严密观察，55例败血症患儿中，8例在移植早期合并急性GVHD Ⅰ~Ⅱ度，为皮肤出现排斥现象，经治疗后，皮疹很快消退，未发现合并GVHD Ⅲ~Ⅳ度的患儿。

2.7 感染的治疗与转归

55例患儿经抗菌治疗后均痊愈，其中8例患儿经多种抗生素联合应用病情无明显改善，在无真菌培养阳性结果的情况下，经验性使用科赛斯、伏立康唑以及两性霉素B质体等抗真菌药物后，感染得到控制。54例患儿成功植入，1例患儿行同胞骨髓+外周血造血干细胞移植，+24 d查植入失败，放弃治疗自动出院。本组病例无早期移植相关死亡及严重感染、败血症导致的死亡。

3 讨论

造血干细胞移植目前已广泛应用于重型地中海贫血的治疗[14]。由于预处理时期应用大剂量的化疗药物以及免疫抑制剂，导致患儿免疫系统处于抑制状态以及消化道黏膜损伤，移植早期造血功能尚未恢复，骨髓基本处于“荒芜”状态，免疫力极度低下，极易发生感染。感染是造血干细胞移植最常见的并发症，也是导致患儿死亡的常见原因。在移植早期造血功能尚未恢复时期，发生感染时及时经验性应用抗菌药物非常重要，是提高移植成功率的关键措施之一[15]。

移植早期预植入阶段一般是指从造血干细胞输注后2~4周，此期易感因素主要为中性粒细胞减少和粘膜损害[16]。中性粒细胞是防御入侵微生物病原体的主要防御系统的主要细胞类型，在机体抗感染过程中发挥着重要作用，粒细胞下降的速度越快、缺乏的时间越长，越容易并发感染、败血症，并且中性粒细胞下降、回升与感染的发生、持续时间密切相关[17]。而皮肤、胃肠粘膜屏障是机体的天然防御体系，移植前预处理方案使用大量的化疗药物损害了屏障的完整性以及肠道菌群失调、菌群易位等，增加了感染菌血症的风险[18-19]。本组病例中败血症发生的时间从移植后0~9 d期间，感染部位主要

表3 患儿移植类型、外周血白细胞计数、早期感染情况

Tab.3 Graft type, white blood cell counts and early infection in the 55 children receiving HSCT

Transplant type	*n*	WBC (×10⁹/L)		*P*	Time of infection (day, *Mean*±*SD*)	Duration time of infection (day, *Mean*±*SD*)	*P*
		Before infection	Infection control				
CBT+PBSCT	14	0.02 (0.01~0.09)	0.6 (0.08~1.56)	0.015	4.5±2.6	13.6±5.6	0.168
PBSCT	38	0.03 (0.01~0.08)	0.32 (0.02~6.74)	0.001	3.2±2.4	12.3±7.2	0.325
UCBT	1	0.12	0.01		1	6	
BMT+HSCT	1	0.02	0.28		6	7	

以口腔黏膜为主，占65.5%，其次为呼吸道、胃肠道及肛周皮肤等部位，其中口腔黏膜感染与胃肠道感染的比例明显高于其他部位，这就提示我们移植早期加强护理，增强患儿、家属、医护人员无菌意识，最大程度的减少感染来源。对于中性粒细胞植入缓慢，长期粒细胞缺乏的患儿，予G-CSF皮下注射，以增强粒细胞趋化、吞噬、清除病原菌等作用，缩短住院时间，减少住院费用，减轻患儿家庭经济负担。

造血干细胞移植早期合并血流感染病原菌有细菌、病毒、真菌，仍以细菌为主，真菌、病毒相对少见，细菌种类又以革兰氏阴性菌为主，传统文献报道的以大肠埃希菌、铜绿假单胞菌等为主。本组病例的阳性结果，革兰氏阴性菌比例占67.3%，以大肠埃希菌、肺炎克雷伯杆菌、铜绿假单胞菌为主。其中病原菌中产ESBL6例，MRSA、MDR各2例。药敏试验平均耐药率高。我们在移植早期造血功能未完全恢复出现感染的治疗经验是，及时选取能覆盖大多数革兰氏阴性菌及革兰氏阳性菌的碳青霉烯类药物，在治疗过程中根据药敏试验及时调整抗生素的应用，本研究也佐证了我们的治疗依据。基于以上治疗经验，本中心未出现移植早期感染相关死亡，降低了重症感染以及感染相关死亡的发生率，取得了良好的治疗效果。

Poutsiaka等[11]认为移植后血流感染与急性GVHD是相关联的，他们认为早期预处理方案导致皮肤、肠道等屏障损伤，致病微生物由此进入体循环，特别是其表面的脂多糖，通过抗原呈递细胞，激活供体T细胞，易导致aGVHD的发生，但目前尚需要进一步研究证实。本组病例移植早期发现合并aGVHDI-II度为8例(14.5%)，未发现合并重度GVHD，aGVHD的发生率和国内外其他移植中心报道的其他病种移植基本一致，本研究未发现败血症与GVHD发生的密切相关关系，除病例数少、观察时间为移植后一个月外，考虑与我们所使用的清髓性预处理方案以及GVHD与感染相互诱发一般在移植预植入后早期(移植后2~3月)有很大关系[16]。

造血干细胞移植后侵袭性真菌感染具有隐匿性特点，症状往往不明显，无特异性体征，早期诊断比较困难，侵袭性真菌尤其是侵袭性曲霉菌导致的死亡已成为移植感染相关死亡的首要原因[20]。美国、欧洲等地区开展的大型前瞻性研究报道显示，随着三代唑类药物(氟康唑、伊曲康唑、泊沙康唑、伏立康唑等)的使用，侵袭性真菌死亡人数在过去十年里较前减少，但是侵袭性真菌移植感染相关死亡率可达50%[21]。我院儿童地中海贫血移植中心采用造血干细胞输注后3~5 d常规使用伊曲康唑注射液直到中性粒细胞植入防治真菌的方案，取得良好的效果。本组病历资料中，发现1例念珠菌真菌败血症，值得注意的是6例败血症患儿感染初期使用强效广谱抗生素96 h后感染无明显改善，无真菌培养阳性结果的情况下，经验性使用卡泊芬净、伏立康唑以及两性霉素B质体等抗真菌药物后，感染得到控制，其中有2例患儿影像学考虑真菌诊断，添加科赛斯抗真菌治疗后感染治愈。Carlos Solano[22] et、Yuqian Sun et[23]等均报道伊曲康唑预防性治疗可降低侵袭性真菌的发生率。移植期间使用广谱的抗真菌药物预防侵袭性真菌感染已成为各移植中心的共识。

总之，造血干细胞移植治疗儿童重型β-地中海贫血早期合并败血症病原菌以革兰阴性杆菌多见，平均耐药率高，口腔黏膜为最常见的感染部位，合理应用抗菌药物、经验性应用抗真菌药物以及加强对口腔、肺部、肛门等易感染部位的护理，是防治造血干细胞移植治疗儿童重型-β地中海贫血早期感染的重要措施。

参考文献：

[1] Alfraih F, Aljurf M, Fitzhugh CD, et al. Alternative donor allogeneic hematopoietic cell transplantation for hemoglobino-pathies [J]. Semin Hematol, 2016, 53(2): 120-8.

[2] Angelucci E, Matthes-Martin S, Baronciani D, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in thalassemia major and sickle cell disease: indications and management recommendations from an international expert panel[J]. Haematologica, 2014, 99(5): 811-20.

[3] Thomas ED, Buckner CD, Sanders JE, et al. Marrow transplantation for thalassaemia[J]. Lancet, 1982, 2(8292): 227-9.

[4] Li C, Wu X, Feng X, et al. A novel conditioning regimen improves outcomes in beta-thalassemia major patients using unrelated donor peripheral blood stem cell transplantation[J]. Blood, 2012, 120(19): 3875-81.
[5] Zajac-Spychala O, Wachowiak J, Pieczonka A, et al. Bacterial infections in pediatric hematopoietic stem cell transplantation recipients: incidence, epidemiology, and spectrum of pathogens: report of the Polish Pediatric Group for Hematopoietic Stem Cell Transplantation[J]. Transpl Infect Dis, 2016.
[6] Srinivasan A, McLaughlin L, Wang C, et al. Early infections after autologous hematopoietic stem cell transplantation in children and adolescents: the St. Jude experience[J]. Transpl Infect Dis, 2014, 16 (1): 90-7.
[7] Bock AM, Cao Q, Ferrieri P, et al. Bacteremia in blood or marrow transplantation patients: clinical risk factors for infection and emerging antibiotic resistance[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2013, 19(1): 102-8.
[8] Mikulska M, Del BV, Raiola AM, et al. Blood stream infections in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients: reemergence of Gram-negative rods and increasing antibiotic resistance[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2009, 15(1): 47-53.
[9] Poutsiaka DD, Price LL, Ucuzian A, et al. Blood stream infection after hematopoietic stem cell transplantation is associated with increased mortality [J]. Bone Marrow Transplant, 2007, 40(1): 63-70.
[10] Liu C, Lai Y, Huang L, et al. Impact of bloodstream infections on outcome and the influence of prophylactic oral antibiotic regimens in allogeneic hematopoietic SCT recipients [J]. Bone Marrow Transplant, 2011, 46(9): 1231-9.
[11] Poutsiaka DD, Munson D, Price LL, et al. Blood stream infection (BSI) and acute GVHD after hematopoietic SCT (HSCT) are associated[J]. Bone Marrow Transplant, 2011, 46(2): 300-7.
[12] Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer[J]. Clin Infect Dis, 2002, 34(6): 730-51.
[13] 江载芳, 申昆玲, 沈 颖. 诸福棠实用儿科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 970-80.
[14] Angelucci E. Hematopoietic stem cell transplantation in thalassemia [J]. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2010, 2010: 456-62.
[15] Mikulska M, Del BV, Viscoli C. Bacterial infections in hematopoietic stem cell transplantation recipients [J]. Curr Opin Hematol, 2014, 21(6): 451-8.
[16] Sahin U, Toprak SK, Atilla PA, et al. An overview of infectious complications after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. J Infect Chemother, 2016, 22(8): 505-14.
[17] Fang H, Jiang W, Cheng J, et al. Balancing Innate Immunity and Inflammatory State via Modulation of Neutrophil Function: A Novel Strategy to Fight Sepsis [J]. J Immunol Res, 2015, 2015: 187048.
[18] Montassier E, Gastinne T, Vangay P, et al. Chemotherapy-driven dysbiosis in the intestinal microbiome[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2015, 42(5): 515-28.
[19] Montassier E, Al-Ghalith GA, Ward T, et al. Pretreatment gut microbiome predicts chemotherapy-related bloodstream infection [J]. Genome Med, 2016, 8(1): 49.
[20] Kontoyiannis DP, Marr KA, Park BJ, et al. Prospective surveillance for invasive fungal infections in hematopoietic stem cell transplant recipients, 2001-2006: overview of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET) Database [J]. Clin Infect Dis, 2010, 50(8): 1091-100.
[21] Neofytos D, Horn D, Anaissie E, et al. Epidemiology and outcome of invasive fungal infection in adult hematopoietic stem cell transplant recipients: analysis of Multicenter Prospective Antifungal Therapy (PATH) Alliance registry [J]. Clin Infect Dis, 2009, 48(3): 265-73.
[22] Solano C, Slavin M, Shaul AJ, et al. Economic evaluation of azoles as primary prophylaxis for the prevention of invasive fungal infections in Spanish patients undergoing allogeneic haematopoietic stem cell transplant[J]. Mycoses, 2016.
[23] Sun Y, Meng F, Han M, et al. Epidemiology, management, and outcome of invasive fungal disease in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation in China: a multicenter prospective observational study[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2015, 21(6): 1117-26.

（编辑:经 媛）